

オーバーナイト長時間透析と通常透析における尿毒症物質と酸化ストレス、骨格筋量の比較

著者	鳥越 暁
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3822号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126240

氏 名	トリゴエ アキラ 鳥越 暁
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 9 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	オーバーナイト長時間透析と通常透析における尿毒症物質と酸化ストレス、骨格筋量の比較
論 文 審 査 委 員	主査 教授 伊藤 貞嘉 教授 高橋 和広 教授 佐藤 博

論 文 内 容 要 旨

【背景】血液透析 (hemodialysis; HD) 患者は、非 HD 患者と比較し死亡率が高く、quality of life (QOL) も低くなり、死亡率と強く関係する筋量・筋力が低下するサルコペニアの発症が多い。HD 患者の死亡率を改善するための方法の一つとして、通常は 1 回 3-5 時間週 3 回の通常透析を、1 回 8 時間週 3 回のオーバーナイト長時間透析へと変更することが有効である。オーバーナイト長時間透析は生命予後、QOL が改善すると報告されているが、その機序には不明な点が多く残っている。そこで本研究では、オーバーナイト長時間透析における有効性の機序について検討した。

【方法】HD 患者で 1 回 4 時間-5 時間週 3 回の HD 患者 10 例 (通常透析群)、1 回 8 時間週 3 回の HD 患者 8 例 (オーバーナイト透析群) を対象とし単一透析施設で横断研究を行った。生体電気インピーダンス法による骨格筋量などの測定を 2 ヶ月間隔で 2 回行い体成分の比較を行った。また、血漿中の尿毒症物質、30 種のアミノ酸の測定を行い血中成分の違いを検討した。さらに血漿を用いて酸化ストレスマーカーである 8-イソプロスタンを測定し、また末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells: PBMCs) を単離し、酸化ストレス応答関連転写因子 nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2)、heme oxygenase-1 (HMOX-1)、NAD(P)H quinone dehydrogenase 1、thioredoxin reductase1 (TXNRD1) やその関連因子の遺伝子発現について評価をした。

【結果】生体電気インピーダンス法の結果から、骨格筋量、除脂肪量、ミネラル量、タンパク質量における 2 ヶ月間の変化率はオーバーナイト長時間透析群において有意に減少を抑制した。血漿アミノ酸測定の結果から、通常透析群とオーバーナイト長時間透析群でサルコペニアに関与するロイシンなど、多くのアミノ酸で有意差はなかった。オーバーナイト長時間透析群で通常透析群よりも低値を示したアミノ酸においてもアルギニン以外は基準値内であった。血漿中尿毒症物質の比較から、タンパク結合型尿毒症物質であるインドキシル硫酸が通常透析群と比較しオーバーナイト長時間透析群でより除去されていた。血漿 8-イソプロスタン量の比較から、HD 前後の変化率と血漿インドキシル硫酸に正の相関を認めた。さらに、PBMCs の酸化ストレス応答関連因子について調べた結果、Nrf2 関連酵素である HMOX-1 の遺伝子発現の変化率がオーバーナイト長時間透析群で増大していた一方、TXNRD1 はオーバーナイト長時間透析群で低い傾向を示した。

【結論】1 回の透析時間を 8 時間と長時間にすることで、アミノ酸の低下は確認されず、タンパク結合型尿毒症物質であるインドキシル硫酸が除去され、酸化ストレスが低下し筋組織が保護さ

(書式 1 2)

れることが示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題名 オーバーナイト長時間透析と通常透析における尿毒症物質と酸化ストレス、
骨格筋量の比較

所属専攻・分野名 医科学 専攻 腎・高血圧・内分泌学分野

学籍番号 B4MD5146 氏名 鳥越 暁

血液透析（hemodialysis; HD）患者は、非 HD 患者と比較し死亡率が高く、quality of life（QOL）も低くなり、死亡率と強く関係する筋量・筋力が低下するサルコペニアの発症が多い。HD 患者の死亡率を改善するための方法の一つとして、通常は 1 回 3・5 時間週 3 回の通常透析を、1 回 8 時間週 3 回のオーバーナイト長時間透析へと変更することが有効である。オーバーナイト長時間透析は生命予後、QOL が改善すると報告されているが、その機序には不明な点が多く残っている。そこで本研究では、オーバーナイト長時間透析における有効性の機序について検討した。

HD 患者で 1 回 4 時間・5 時間週 3 回の HD 患者 10 例（通常透析群）、1 回 8 時間週 3 回の HD 患者 8 例（オーバーナイト透析群）を対象とし単一透析施設で横断研究を行った。生体電気インピーダンス法による骨格筋量などの測定を 2 ヶ月間隔で 2 回行い体成分の比較を行った。また、血漿中の尿毒症物質、30 種のアミノ酸の測定を行い血中成分の違いを検討した。さらに血漿を用いて酸化ストレスマーカーである 8-イソプロスタンを測定し、また末梢血単核球（peripheral blood mononuclear cells: PBMCs）を単離し、酸化ストレス応答関連転写因子 nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2)、heme oxygenase-1 (HMOX-1)、NAD(P)H quinone dehydrogenase 1、thioredoxin reductase1 (TXNTRD1) やその関連因子の遺伝子発現について評価をした。

生体電気インピーダンス法の結果から、骨格筋量、除脂肪量、ミネラル量、タンパク質量における 2 ヶ月間の変化率はオーバーナイト長時間透析群において有意に減少を抑制した。血漿アミノ酸測定の結果から、通常透析群とオーバーナイト長時間透析群でサルコペニアに関与するロイシンなど、多くのアミノ酸で有意差はなかった。オーバーナイト長時間透析群で通常透析群よりも低値を示したアミノ酸においてもアルギニン以外は基準値内であった。血漿中尿毒症物質の比較から、タンパク結合型尿毒症物質であるインドキシル硫酸が通常透析群と比較しオーバーナイト長時間透析群でより除去されていた。血漿 8-イソプロスタンの比較から、HD 前後の変化率と血漿インドキシル硫酸に正の相関を認めた。さらに、PBMCs の酸化ストレス応答関連因子について調べた結果、Nrf2 関連酵素である HMOX-1 の遺伝子発現の変化率がオーバーナイト長時間透析群で増大していた一方、TXNTRD1 はオーバーナイト長時間透析群で低い傾向を示した。

1 回の透析時間を 8 時間と長時間にすることで、アミノ酸の低下は確認されず、タンパク結合型尿毒症物質であるインドキシル硫酸が除去され、酸化ストレスが低下し筋組織が保護されることが示唆された。

HD 患者のサルコペニアは生命予後に重要な因子として注目されている。長時間透析は以前より生命予後を改善することが示唆されているが、本研究ではアミノ酸や尿毒物質との関連から新たな知見を得ている。方法、得られた結果の解釈等すべて適切に行われている。臨床的に重要な意味を持つ論文である。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として、合格と認める。